

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Mai 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/040332 A2**

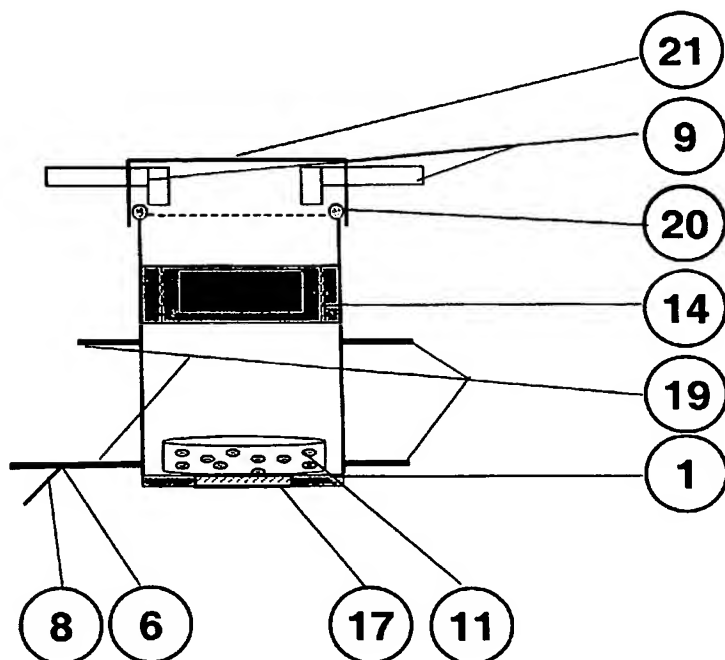
(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12M 3/00, C12N 5/06  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011788  
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Oktober 2004 (19.10.2004)  
(25) Einreichungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität: 103 49 484.7 21. Oktober 2003 (21.10.2003) DE  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): UNIVERSITÄT LEIPZIG [DE/DE]; Ritterstrasse 26, 04109 Leipzig (DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHULZ, Ronny [DE/DE]; Ernst-Toller-Strasse 5, 04289 Leipzig (DE).  
BADER, Augustinus [DE/DE]; Paul-Flechsig-Strasse 27, 04289 Leipzig (DE).  
(74) Anwalt: MÜLLER, Volkmar; Manfred Köhler und Kollegen, Kohlgartenstrasse 33-35, 04315 Leipzig (DE).  
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND BIOREACTOR FOR THE CULTIVATION AND STIMULATION OF THREE-DIMENSIONAL VITAL AND MECHANICALLY-RESISTANT CELL TRANSPLANTS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND BIOREAKTOR ZUM KULTIVIEREN UND STIMULIEREN VON DREIDIMENSIONALEN, VITALEN UND MECHANISCH WIDERSTANDSFÄHIGEN ZELLTRANSPLANTATEN



(57) Abstract: The aim of the invention is a method and a bioreactor for the cultivation and stimulation of three-dimensional, vital and mechanically-resistant cell cultures which can be cultivated and stimulated within a short time of each other, or simultaneously. The bioreactor should permit a transplant cultivation according to GMP standards under guaranteed sterile conditions. The bioreactor (1) comprises a base body, connected in a pressure-tight and sterile manner to a reactor closure (21), forming at least one reactor chamber in which a deposition surface for a transplant (11) and a mini-actuator (14) are embodied. The bioreactor (1) is further provided with at least two hose coupling connectors (19), for medium introduction and medium withdrawal and for gas introduction. The invention permits a production of three-dimensional, vital and mechanically-resistant cell cultures, according to GMP standards, preferably cartilage cell constructs, which can be cultivated and stimulated simultaneously, serially, or following a controlled time plan

in a closed mini-bioreactor. Transplants grown in this manner are useful as tissue replacement materials for the treatment of, for example, connective and support tissue defects, direct joint traumas, rheumatism and degenerative joint diseases and can be used in knee joint arthrosis as an alternative to conventional (operative) therapeutic application, such as, for example, microfracturing or drilling.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/040332 A2



PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(57) **Zusammenfassung:** Es besteht die Aufgabe, ein Verfahren und einen Bioreaktor zur Herstellung von dreidimensionalen, vitalen und mechanisch widerstandsfähigen Zellkulturen zu schaffen, bei dem im engen zeitlichen Zusammenhang oder gleichzeitig kultiviert und stimuliert werden kann. Der Bioreaktor soll eine GMP-gerechte Transplantatkultivierung unter garantiert sterilen Bedingungen ermöglichen. Der Bioreaktor (1) besteht aus einem Grundkörper, der mit einem Reaktorverschluss (21) druckdicht und steril verbunden ist und mindestens einen Reaktorraum bildet, in dem eine Ablagefläche für ein Transplantat (11) sowie ein Mini-Aktuator (14) implementiert sind. Weiterhin ist der Bioreaktor (1) mit wenigstens zwei Schlauchkupplungsanschlüssen (19) für die Mediumzufuhr und Mediumabfuhr bzw. zur Begasung versehen ist. Die Erfindung ermöglicht eine GMP-gerechte Herstellung von dreidimensionalen, vitalen und mechanisch widerstandsfähigen Zellkulturen, vorzugsweise Knorpelzellkonstrukten, die hierbei in einem abgeschlossenen Mini-Bioreaktor gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder nach einem zeitlich gesteuertem Ablauf kultiviert und stimuliert werden können. Diese so gezüchteten Transplantate stehen als Gewebeersatzmaterial zur Therapie von z.B. Binde- und Stützgewebsdefekten, direkten Gelenkstraumata, Rheumatismus und degenerativen Gelenkserkrankungen zur Verfügung und können wie z.B. bei der Kniegelenkarthrose eine Alternative zu den herkömmlichen (operativen) Therapieansätzen wie z.B. der Mikrofrakturierung bzw. der Anbohrung sein.